代谢相关脂肪性肝病治疗进展

杨彬[1], 张瑞[2] [1. 山西医科大学第三医院（山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院） 消化内科，山西 太原 030032；2. 山西白求恩医院（山西医学科学院 同济山西医院） 消化内科，山西 太原 030032]

摘要：代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）是一种受多种机制（包括代谢、遗传、环境和肠道微生物因素）调节的复杂疾病。随时间推移，其发病率呈上升趋势。近年来，研究人员积极开展有关MAFLD的研究，新的靶点和药物不断被发现。然而目前尚无美国食品药品监督管理局批准的特效药物治疗MAFLD，现有的标准治疗依赖改善生活方式，主要包括饮食和运动。本文对MAFLD的发病机制和治疗进展进行综述，以期为临床医生提供关于MAFLD治疗的新方向。

关键词：代谢相关脂肪性肝病；代谢相关脂肪性肝炎；生活方式；药物治疗；减肥手术

Progress on the treatment of metabolic associated fatty liver disease

Yang Bin[1], Zhang Rui[2] *(1.Department of Gastroenterology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China; 2. Department of Gastroenterology, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China)*

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a complex disease regulated by multiple mechanisms, including metabolic, genetic, environmental and gut microbiological factors. The incidence has shown an increasing trend. In recent years, many studies on MAFLD have been actively carried out, remarkable results have been achieved, and new targets and drugs have been discovered. However, there are currently no American Food and Drug Administration-approved specific drugs for the treatment of MAFLD, and the existing standard treatment relies on improving lifestyle, mainly including diet and exercise. The purpose of this review is to provide an overview of the pathogenesis and progress in the treatment of MAFLD and to provide clinicians with new directions on the treatment of MAFLD.

Keywords: Metabolic associated fatty liver disease; Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; Life style; Pharmacological therapy; Bariatric surgery

代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）曾称非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD），是目前最常见的慢性肝病，全球有超过四分之一人口患MAFLD，患者数量不断增加[1]。MAFLD是由肝脏脂肪变性引起的，通常与肥胖、2型糖尿病、血脂异常和高血压等代谢问题有关，常见特征是胰岛素抵抗，而非由大量饮酒（男性≥ 30 g/d，女性≥ 20 g/d）、病毒及其他明确损伤肝脏的因素引起[2]。诊断MAFLD的金标准仍是肝穿刺活检，但其为侵入性检查，有一定局限性，目前临床判断肝脂肪变性主要依靠腹部超声。MAFLD的自然发展过程从代谢相关脂肪肝（metabolic associated fatty liver，MAFL）到代谢相关脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH），可再进展为肝硬化、肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）[3]。目前HCC是全球癌症相关死亡的第3大病因，而MAFLD促进其迅速出现[4]。研究显示，心血管疾病是MAFLD患者最常见的死因，即使肝移植前控制了相关并发症，肝移植后发生心血管疾病和MASH的风险仍较高[5]。因此，及时控制MAFLD的进展相当重要。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.004
基金项目：山西省科技攻关项目（20140313013-7）
通信作者：张瑞 Email: 13834133256@163.com

虽然目前已开展了许多针对MAFLD的研究，对其治疗有效的靶点和药物不断被发现，但尚无美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的特效药物。本文对当前治疗的新进展，包括改善生活方式、药物治疗和减重手术进行综述，以期为临床治疗提供参考，为探索新的研究领域提供方向。

1 发病机制

随着对MAFLD发病机制的不断认识，研究人员提出了“多重平行打击”理论，即多种损伤因素，包括生活方式、环境和遗传因素，共同作用于MAFLD患者。这些因素可促进胰岛素抵抗、肥胖、高血压和肠道菌群失调的发生。肝脏中沉积的脂质（主要是游离脂肪酸）导致肝脂肪变性。储存的脂肪增加会增强脂毒性作用，其可促进由内质网应激和线粒体功能障碍引起的氧化应激、自噬缺陷、脂质凋亡和炎症反应[6]。炎症反应在MAFLD的发展中发挥关键作用，肝细胞死亡、肠道屏障功能障碍、脂肪因子等引发的肝脏炎症反应可促进疾病的发生发展[7]。MASH进展是肝脏免疫细胞、实质细胞和内皮细胞对来自肝脏、脂肪组织和肠道炎症介质反应异常激活的结果[8]。

胰岛素抵抗是MAFLD发病机制的中心环节，能够加重脂质代谢紊乱，导致脂肪分解增加，循环中的游离脂肪酸及瘦素含量增加，脂联素含量下降，从而导致肝内脂肪堆积。肠道微生物也是MAFLD发生和发展的重要因素，并可加速其进展为肝硬化和HCC。研究表明，肠道菌群失衡可破坏肠道血管屏障，导致细菌或细菌产物进入血液循环，这是肝脏炎症和MASH发展的先决条件[9]。MAFLD患者还存在肠道炎症，肠黏膜中$CD4^+$和$CD8^+$ T淋巴细胞数量减少，与细胞因子分泌增加和紧密连接破坏有关[10]。针对异常的脂质代谢、炎症反应可采取减少肝内脂肪沉积、改善纤维化和胰岛素抵抗等干预措施，达到治疗MAFLD的目的。

2 改善生活方式

改善生活方式仍是治疗MAFLD的一线方法，主要包括饮食和运动，从而减轻体质量。多项研究显示，改善生活方式可有效减轻体质量、降低血清肝酶水平、改善肝脏脂肪变性和纤维化，降低门静脉压力。与单纯运动相比，饮食和运动相结合可显著降低肝内甘油三酯水平、改善胰岛素敏感性[11]。2022年美国胃肠病协会（American Gastroenterological Association，AGA）临床实践指南提出：对于体重指数（body mass index，BMI）＜ 25 kg/m^2（非亚洲人种）或BMI ＜ 23 kg/m^2（亚洲人种）的MAFLD患者，应诊断为瘦型MAFLD[12]。与肥胖MAFLD患者相比，瘦型MAFLD患者发生糖尿病、高血压、高脂血症、代谢综合征的概率较低，但发生肝纤维化、心血管疾病、全因死亡的概率较高[13]。根据AGA专家建议，即使体质量正常，瘦型MAFLD患者也应进行生活方式干预[12]。

2.1 饮食　对于MAFLD患者，目前研究最多且大多数指南推荐的饮食模式是地中海饮食。地中海饮食的特点是高摄入橄榄油、新鲜蔬菜、水果、坚果、谷物、豆类和海鲜，同时减少对红肉尤其是加工肉类、添加糖（尤其含果糖的糖）、精制碳水化合物和饱和脂肪酸的摄入。这种饮食模式选择了较低血糖指数的食物，有助于减少肝脂肪变性、减轻炎症和纤维化、改善胰岛素敏感性、降低心血管事件和2型糖尿病发生的风险，且与体质量减轻呈正相关[14]。对于MAFLD / MASH患者，与西式饮食相比，欧洲肠外肠内营养学会推荐地中海饮食。得舒饮食（dietary approaches to stop hypertension，DASH）与地中海相似，主要减少钠、添加糖和饱和脂肪酸的摄入。有研究表明，MAFLD患者采取DASH饮食后，体质量、血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、碱性磷酸酶和甘油三酯水平显著下降，胰岛素敏感性和炎症标志物水平得到改善[15]。但目前关于DASH饮食对MAFLD患者影响的研究有限，还需要更多的临床试验验证。间歇性禁食通过消耗储存的糖原和促进脂肪分解改善胰岛素抵抗及抑制肝脏脂肪生成，但其不能改善肝纤维化。间歇性禁食方案包括限时进食（1 d内4～8 h进食，其余时间禁食）、隔日禁食和5 + 2饮食 [每周限制饮食2 d，禁食日可摄入500～1000 kcal（1 kcal = 4.184 kJ）热量][16]。脂肪肝指数的改善与禁食时间和体质量下降幅度相关。但间歇性禁食可能会加剧饥饿效应，在非禁食期引发暴食。

2.2 运动　研究表明体质量减轻5%有益于减轻MASH患者的肝脂肪变性，体质量减轻7%可使MASH的症状消失，体质量减轻10%可改善肝脏纤维化或保持稳定[17]。运动是减少肝内脂肪生成的有效干预方式。2022年美国肝病研究学会更新实践指南，建议MAFLD患者每周进行150 min左右的有氧运动和抗阻运动[18]。一项系统评价表明，有氧运动和抗阻运动可有效增加肝脏的脂肪动员[11]。此外，美国肝病研究学会提出应根据MAFLD患者的自身需求选择运动，以达到长期维持的目标[18]。目前临床缺乏一致的运动方案，主要鼓励患者积极参加运动，配合

使用其他方法实现减重。鉴于现有研究的缺乏，需进一步明确运动的类型、时间和强度，才能提出最佳运动方案。

3 药物治疗

3.1 过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）激动剂 针对PPAR的系列药物是目前治疗MAFLD / MASH最有前景的药物之一。PPAR是一类在调控能量代谢、细胞发育等方面发挥关键作用的核受体，具有3种亚型：PPAR α、PPAR γ、PPAR δ/β。PPAR α是肝脏中的主要亚型，通过调节线粒体β-氧化、脂肪酸摄取和甘油三酯分解代谢相关的基因调控肝脏和骨骼肌的脂质代谢和血糖稳态。贝特类药物通过增加PPAR α的活性加快脂质分解速度，降低血清甘油三酯水平。Pemafibrate是一种新型PPAR α激动剂，在降低甘油三酯水平的同时可提高高密度脂蛋白胆固醇水平，在日本已批准用于治疗高甘油三酯血症[19]。一项对MAFLD患者的随机多中心研究中，Pemafibrate治疗72周并未降低肝脏脂肪含量，但显著降低了肝脏硬度，可能改善肝纤维化[20]。PPAR γ高表达于白色/棕色脂肪组织，主要调节全身脂代谢和胰岛素敏感性。噻唑烷二酮类通过增加PPAR γ的活性改善胰岛素抵抗，降低血糖水平，可用于糖尿病患者[21]。一项荟萃分析证明吡格列酮可有效减少MASH患者的肝纤维化，降低肝脏脂肪水平，保护心血管系统，在糖尿病前期或2型糖尿病患者中使用可能会阻止MASH进展。但吡格列酮会增加甘油三酯合成和胰岛素敏感性，使患者体质量增加，限制了其使用[22]。PPAR δ广泛表达并控制能量代谢和细胞存活，目前只有1种PPAR δ激动剂Seladelpar进行了关于原发性胆汁性胆管炎的临床试验。

3.2 肠促胰岛素类药物 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP）和胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）是2种主要的肠促胰岛素，是在食物刺激下由肠道内分泌细胞分泌的激素，主要作用是促进胰岛素分泌，同时还可抑制胰高血糖素的生成[23]。GLP-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RA）是肠促胰岛素类药物，可激活体内的GLP-1受体，具有改善心功能、降低摄食量、调节血脂代谢、促进胰岛素分泌等作用，已用于治疗肥胖和2型糖尿病。GLP-1RA通过抑制核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号转导通路使脂肪组织中的炎症因子表达下调，有可能用于MAFLD或MASH的治疗。Cotadutide具有GLP-1RA和胰高血糖素受体激动剂的双重作用，似乎比利拉鲁肽更能改善脂质异常和肝脏组织学特征，近年越来越受到关注。GLP-1RA的不良反应包括胃肠道相关症状、脉率加快和罕见的甲状腺癌病例，依从性欠佳[24]。

3.3 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors，SGLT-2i） 2型糖尿病是MAFLD和HCC的常见危险因素。SGLT-2i通过限制肾近曲小管对葡萄糖的重新吸收使葡萄糖更多地从尿液中排出，从而发挥降糖作用。目前研究表明，SGLT-2i对MAFLD的具体作用机制包括：①通过调节未折叠蛋白反应的传感器水平减轻肝细胞内质网应激；②通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号转导通路，抑制白细胞介素（interleukin，IL）-17等炎症因子的表达，减轻肝脏炎症反应；③通过减少胶原蛋白生成改善肝纤维化；④通过提高自噬减少肝细胞凋亡[25]。SGLT-2i可显著降低MAFLD患者的肝脂肪含量和肝酶水平，还可改善血脂异常，增强胰岛素敏感性，阻止MASH进展为HCC[26]。这类药物的不良反应主要是泌尿系统感染。一项荟萃分析对比了5种SGLT-2i和4种GLP-1RA对MAFLD患者的疗效，结果表明5种SGLT-2i间的疗效似乎无明显差异，索马鲁肽似乎比其余3种GLP-1RA疗效更优；同时GLP-1RA似乎在降低肝酶和肝脏脂肪含量、改善血脂和血糖方面比SGLT-2i更有效，索马鲁肽比其他纳入研究的药物似乎更具有治疗优势，降肝酶的效果相对较好[27]。

3.4 二甲双胍 二甲双胍可改善胰岛素抵抗、调节血糖和减轻体质量。尽管目前还不能完全明确其具体的作用机制，但主要是通过激活AMPK途径来改善肝脏脂肪变性，降低心血管事件发生的风险，改善MAFLD。研究显示二甲双胍有抗癌作用，可以预防MAFLD转变为HCC[28]。主要不良反应是胃肠道症状，长期服用可导致维生素B_{12}缺乏。一项回顾性分析表明，对于2型糖尿病合并MAFLD患者，二甲双胍联合利拉鲁肽在降低糖脂水平、改善胰岛素抵抗、减轻脂肪肝严重程度方面的疗效优于单用二甲双胍，并且安全性较好[29]。

3.5 他汀类药物 血脂异常也是MAFLD的危险因素之一。他汀类药物具有降脂、抗炎、抗氧化、改善血管内皮等作用，主要不良反应是ALT和天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）升高。一项荟萃分析表明，他汀类药物治疗MAFLD

患者后，脂肪变性等级的平均值和MAFLD活动性积分的平均值均有所降低[30]。他汀类药物已被证明可改善MASH患者的肝脂肪变性和纤维化，并防止MAFLD进展为HCC[31]。虽然他汀类药物可能会使ALT和AST升高引起肝损伤，但临床发生率很低，且发生严重肝损伤更罕见[28]，但仍有医疗工作者对他汀类药物用于肝酶水平升高的患者持怀疑态度。

3.6 法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）激动剂　FXR是一种核激素受体，可被胆汁酸激活，参与肠肝循环，其通过作用于胆固醇7-α-羟化酶抑制胆汁酸的合成，从而降低脂质合成。临床研究发现，与正常人群相比，MASH患者FXR表达水平下降，FXR可能与MASH发病机制相关[32]。一项FXR对MASH治疗作用的研究表明，奥贝胆酸作为一种高效的选择性FXR激动剂，不仅可用于原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC），也可用于MAFL和MASH的治疗[23]，其可改善MASH的肝组织学特征、减轻体质量，但会使低密度脂蛋白胆固醇水平升高以及引起瘙痒症[33]。2023年6月，美国FDA因奥贝胆酸较安慰剂疗效不够显著且不良反应明显，拒绝了奥贝胆酸用于治疗MASH引起的肝纤维化的上市申请。ASC42是一种新型非甾体选择性FXR激动剂，一项针对健康受试者的Ⅰ期研究表明，ASC42在5～15 mg的治疗剂量范围内其安全性尚可，未引起瘙痒症、未使低密度脂蛋白胆固醇和肝酶水平升高[34]。然而与新型PBC候选药物相比，ASC42并未显示出竞争优势，歌礼公司目前已停止ASC42治疗PBC的Ⅱ期临床试验及治疗MASH的临床研究。

3.7 甲状腺激素受体（thyroid hormone receptor，THR）-β激动剂　甲状腺激素通过激活肝细胞的THR-β或固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein 1c，SREBP1c）、碳水化合物反应元件结合蛋白（carbohydrate-responsive element-binding protein，ChREBP）等转录因子影响肝脏的脂质水平，也是调节线粒体活性的关键。MASH患者肝脏中甲状腺激素水平降低导致肝功能受损，部分原因是肝脏的炎症状态引起甲状腺激素降解[35]。瑞治法（Rezdiffra/Resmetirom）是一种高选择性THR-β激动剂，2024年3月美国FDA批准该药用于治疗中度至晚期肝纤维化的MASH患者，成为第1个也是唯一一个美国FDA批准用于治疗MASH的药物。最近发现的一种由Resmetirom环化而来的新型高效THR激动剂对THR-β具有更高选择性，并减少了系统暴露，有益于改善肝脏脂肪变性、炎症和纤维化状态[36]。

3.8 益生菌　益生菌可优化肠道菌群的平衡，调控肠道微生物的代谢产物。一项对MAFLD患者与健康人肠道菌群进行比较的研究表明，MAFLD患者中革兰氏阴性菌较多，尤其是拟杆菌门的数量增加了20%；且在儿童群体中也有类似发现[37]。一项纳入18篇高质量研究的荟萃分析表明，补充益生菌对改善MAFLD患者的肝功能、脂代谢、血糖水平、BMI和炎症因子具有显著效果，且不同治疗时长的疗效也不同[38]。益生菌对MAFLD患者的治疗显示出巨大潜力，未来仍需大样本临床研究提供数据支持。国外一项研究发现，整体粪便菌群移植（fecal microbiota transplantation，FMT）可重塑肠道微生态平衡，改善肝脂肪变，与肥胖MAFLD患者相比，FMT对瘦型MAFLD的治疗效果更好[39]。目前尚缺乏在MAFLD患者中使用益生菌的剂量、菌株和不良反应的研究，需更多的随机对照试验来探索。

3.9 维生素　维生素D是一种多效性激素，具有调节钙磷代谢、抗炎、抗纤维化等作用，参与免疫炎症反应、胰岛素敏感性和肠道稳态的调节。缪玉凡等[40]研究表明，维生素D通过抑制铁死亡途径显著降低高脂肪饮食诱导的MAFLD小鼠的体质量增加和肝脏体重比，同时能改善血脂代谢异常和提高胰岛素敏感性，提示维生素D在治疗MAFLD方面具有一定潜力。维生素E具有抗氧化、抗纤维化、抗炎等作用。一项荟萃分析显示，与安慰剂相比，补充400～800 IU（268～536 mg）维生素E均可降低血清ALT和AST水平，其中ALT水平下降更明显[41]。冯娟等[42]总结了瘦素对MAFLD发病的影响，其指出瘦素通过直接调节中枢神经系统影响肝脏代谢，成年MAFLD患者补充维生素E可降低瘦素水平。但有研究指出补充维生素E与全因死亡率和前列腺癌风险增加相关[41]。

4 手术

4.1 减重手术　肥胖是MAFLD的危险因素之一，严重肥胖患者中MAFLD的患病率较高。与非手术治疗方法相比，减重手术在减轻体质量上效果更明显。减重手术还可改善代谢相关疾病，因此最近被称为“代谢手术”。严重肥胖患者进行减重手术能降低脂肪变性、肝脏炎症和纤维化程度，进而降低MAFLD进展到MASH和肝硬化的风险[43]。一项Roux-en-Y胃旁路术和袖式胃切除术对MAFLD或MASH患者疗效对比的荟萃分析显示，2种手术方式对肝脏的保护作用相似，对肝脏组织学改善无显著差异[44]。由于手术有一定风险，并非适用于所有MAFLD患者，如失代偿期肝硬化或门静脉高压症

者，因此内镜技术可作为一种潜在的治疗方法用于临床。内镜下袖状胃成形术（endoscopic sleeve gastroplasty，ESG）是一种新型的内镜下微创治疗方法，将胃前后壁进行“U”形缝合，减小胃容量，延缓胃排空，从而帮助患者减轻体质量。ESG具有一些独特优势，如静脉镇静下进行、并发症少、可多次实施以达到最佳减重效果。最近一项前瞻性观察研究得出ESG术后患者空腹血糖、血脂和肝酶水平均较术前下降，可有效治疗病态肥胖，还可用于相关并发症的治疗，包括脂肪性肝病、血脂异常和代谢综合征[45]。

4.2 肝移植 肝移植是各种终末期肝病患者可接受的手术方式。研究表明，因MASH相关肝硬化与因其他肝脏疾病而接受肝移植的患者1年、3年和5年总体生存率和移植物失败率基本相当[46]。肝移植后发生新发性和复发性MAFLD或MASH较常见，但发病率尚不明确，且目前尚无肝移植后MAFLD治疗的相关指南，未来需进行更多研究来明确。

5 小结

MAFLD发病率随时间推移呈现上升趋势，且发病年龄逐渐年轻化，带来了巨大的卫生经济负担。随着对MAFLD发病机制认识的增加，越来越多的药物研发取得了显著成就，但迄今为止，暂无美国FDA批准用于治疗MAFLD的药物，改善生活方式仍是一线治疗方法。目前多种药物如GLP-1RA、FXR激动剂、THR-β激动剂等已被证实可使MAFLD患者获益，未来可能成为治疗MAFLD的新选择，但需进行大样本试验来研究这些药物的耐受性和安全性。Resmetirom是第1个也是唯一一个美国FDA批准用于治疗中度至晚期肝纤维化MASH的药物。未来消化内科、肝胆外科、感染科、影像科等应加强多学科交叉合作，共同开展MAFLD的治疗性研究，使患者更好获益。

参考文献

[1] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, PAIK J M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. Hepatology, 2023,77(4):1335-1347.

[2] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology,2018,67(1):328-357.

[3] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2024,32(5):418-434.

[4] 李梨, 郭茂, 夏洋, 等. F9基因在肝细胞癌中表达下调及其临床价值的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2023,31(7):716-722.

[5] VANWAGNER L B, BHAVE M, TE H S, et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events[J]. Hepatology,2012,56(5):1741-1750.

[6] DOMINGUES I, LECLERCQ I A, BELOQUI A. Nonalcoholic fatty liver disease: current therapies and future perspectives in drug delivery[J]. J Control Release,2023,363:415-434.

[7] WANG H, MEHAL W, NAGY L E, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases[J]. Cell Mol Immunol,2021,18(1):73-91.

[8] LUCI C, BOURINET M, LECLÈRE P S, et al. Chronic inflammation in non-alcoholic steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2020,11:597648.

[9] MOURIES J, BRESCIA P, SILVESTRI A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development[J]. J Hepatol,2019,71(6):1216-1228.

[10] JIANG W, WU N, WANG X, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep,2015,5:8096.

[11] GOLABI P, LOCKLEAR C T, AUSTIN P, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: systematic review[J]. World J Gastroenterol,2016,22(27):6318-6327.

[12] LONG M T, NOUREDDIN M, LIM J K. AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review[J]. Gastroenterology,2022,163(3):764-774.

[13] XU R, PAN J, ZHOU W, et al. Recent advances in lean NAFLD[J]. Biomed Pharmacother,2022,153:113331.

[14] YKI-JÄRVINEN H, LUUKKONEN P K, HODSON L, et al. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(11):770-786.

[15] RAZAVI ZADE M, TELKABADI M H, BAHMANI F, et al. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial[J]. Liver Int,2016,36(4):563-571.

[16] HADEFI A, ARVANITAKIS M, TRÉPO E, et al. Dietary strategies in non-alcoholic fatty liver disease patients: from evidence to daily clinical practice, a systematic review[J]. United European Gastroenterol J,2023,11(7):663-689.

[17] YOUNOSSI Z M, COREY K E, LIM J K. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review[J]. Gastroenterology,2021,160(3):912-918.

[18] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[J]. Endocr Pract,2022,28(5):528-562.

[19] FRUCHART J C. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia[J]. Cardiovasc Diabetol,2017,16(1):124.

[20] NAKAJIMA A, EGUCHI Y, YONEDA M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARMα), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2021,54(10):1263-1277.

[21] KAMATA S, HONDA A, ISHII I. Current clinical trial status and future prospects of PPAR-targeted drugs for treating nonalcoholic fatty liver disease[J]. Biomolecules,2023,13(8):1264.
[22] CUSI K, ORSAK B, BRIL F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. Ann Intern Med,2016,165(5):305-315.
[23] VITULO M, GNODI E, ROSINI G, et al. Current therapeutical approaches targeting lipid metabolism in NAFLD[J]. Int J Mol Sci,2023,24(16):12748.
[24] KLAIR N, PATEL U, SAXENA A, et al. What is best for weight loss? A comparative review of the safety and efficacy of bariatric surgery versus glucagon-like peptide-1 analogue[J]. Cureus,2023,15(9):e46197.
[25] 黄李晨露, 张家瑞, 郑永钦, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂在非酒精性脂肪性肝病中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床,2023,43(10):1594-1598.
[26] XU R, LIAN D, XIE Y, et al. SGLT-2 inhibitors for non-alcoholic fatty liver disease: a review[J]. Front Biosci (Landmark Ed),2023,28(7):134.
[27] GU Y, SUN L, ZHANG W, et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: a GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol,2023,14:1102792.
[28] MANTOVANI A, DALBENI A. Treatments for NAFLD: state of art[J]. Int J Mol Sci,2021,22(5):2350.
[29] 谢晶, 杨淼, 邢英. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(4):46-53.
[30] BOUTARI C, PAPPAS P D, ANASTASILAKIS D, et al. Statins' efficacy in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr,2022,41(10):2195-2206.
[31] ALONSO-PEÑA M, DEL BARRIO M, PELETEIRO-VIGIL A, et al. Innovative therapeutic approaches in non-alcoholic fatty liver disease: when knowing your patient is key[J]. Int J Mol Sci,2023,24(13):10718.
[32] ARAGONÈS G, COLOM-PELLICER M, AGUILAR C, et al. Circulating microbiota-derived metabolites: a "liquid biopsy"[J]. Int J Obes (Lond),2020,44(4):875-885.
[33] 王霆宇, 魏尉, 钟黄, 等. 法尼醇X受体激动剂对非酒精性脂肪性肝炎治疗作用研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(1):6-11.
[34] HE H, WU J J. Human safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ASC42, a novel farnesoid x receptor agonist[J]. Drugs R D,2023(4):453-464.
[35] HARRISON S A, BASHIR M R, GUY C D, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. The Lancet,2019,394(10213):2012-2024.
[36] HU L, GU Y, LIANG J, et al. Discovery of highly potent and selective thyroid hormone receptor β agonists for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Med Chem,2023,66(5):3284-3300.
[37] WANG B, JIANG X, CAO M, et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep,2016,6:32002.
[38] WANG Y, WANG Y, SUN J. The clinical effect of probiotics on patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. Bioengineered,2022,13(7-12):14960-14973.
[39] ABENAVOLI L, MAURIZI V, RINNINELLA E, et al. Fecal microbiota transplantation in NAFLD treatment[J]. Medicina (Kaunas),2022,58(11):1559.
[40] MIAO Y, JIANG Z, SONG H, et al. Vitamin D supplementation alleviates high fat diet-induced metabolic associated fatty liver disease by inhibiting ferroptosis pathway[J]. Eur J Nutr,2024,64(1):50.
[41] VOGLI S, NASKA A, MARINOS G, et al. The effect of vitamin E supplementation on serum aminotransferases in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients,2023,15(17):3733.
[42] 冯娟, 何方平. 瘦素对肝脏代谢的作用及与肝病的关系[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2022,14(3):22-27.
[43] SASAKI A, NITTA H, OTSUKA K, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2014,5:164.
[44] DIWAN T S, RICE T C, HEIMBACH J K, et al. Liver transplantation and bariatric surgery: timing and outcomes[J]. Liver Transpl,2018,24(9):1280-1287.
[45] ALEXANDRE F, LAPERGOLA A, VANNUCCI M, et al. Endoscopic management of obesity: impact of endoscopic sleeve gastroplasty on weight loss and co-morbidities at six months and one year[J]. J Visc Surg,2023,160(2):S38-S46.
[46] PAIS R, BARRITT A S, CALMUS Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges[J]. J Hepatol,2016,65(6):1245-1257.

收稿日期：2023-10-31

杨彬, 张瑞. 代谢相关脂肪性肝病治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(4): 25-30.